



ISSN 1727-1320 (Print),  
ISSN 2308-6459 (Online)

# ВЕСТНИК ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ

PLANT PROTECTION NEWS

2021 ТОМ **104** ВЫПУСК **3**  
VOLUME ISSUE



Санкт-Петербург  
St. Petersburg, Russia

**СОВРЕМЕННЫЕ ГРУППЫ ИНСЕКТИЦИДОВ: ДИАМИДЫ И МЕТА-ДИАМИДЫ****Т.А. Давлианидзе\*, О.Ю. Еремина***Научно-исследовательский институт Дезинфектологии, Москва**\* ответственный за переписку, e-mail: tdavlik@bk.ru*

В обзоре обобщены и проанализированы данные по эффективности применения, механизмам действия и резистентности насекомых, касающиеся инсектицидов двух классов – диамидов и мета-диамидов. Рассмотрены перспективы применения их в России в сельском хозяйстве и медицинской дезинсекции. Насекомые, резистентные к фосфорорганическим соединениям, карбаматам, пиретроидам, остаются чувствительными к диамидам и мета-диамидам. Подробно рассматривается бромфланилид – проинсектицид, который, благодаря превращению в организме членистоногих в дезметилбромфланилид, приобретает физико-химические свойства, улучшающие липофильность, растворимость в воде и стабильность. Благодаря этому изменяется системная активность, замедляется действие на вредных насекомых и повышается селективность инсектицида. В нескольких странах мира, где диамиды широко применяются в борьбе с сельскохозяйственными вредителями, установлена высокая резистентность к ним нескольких видов совок, капустной моли, огнёвки, томатной минирующей моли и др. Основными причинами, определившими устойчивость к диамиду в Таиланде, явились отсутствие ротации инсектицидов, минимальный севооборот, недостаточная норма расхода инсектицида, ирригация. Целесообразно вводить диамиды и мета-диамиды в схемы ротации инсектицидов для борьбы с насекомыми, резистентными к традиционно применяемым соединениям.

**Ключевые слова:** диамиды, мета-диамиды, флубендиамид, хлорантранилипрол, циантранилипрол, бромфланилид, резистентность, механизм действия

*Поступила в редакцию: 23.06.2021**Принята к печати: 07.09.2021***Введение**

В связи с развитием резистентности членистоногих к традиционно применяемым инсектицидам исследователи из многих стран мира синтезируют действующие вещества, принадлежащие к новым химическим группам и имеющие новые механизмы действия на членистоногих. Комитет по исследованию инсектицидов (IRAC) разрабатывает и публикует классификацию инсектицидов, основанную на механизме их действия (The IRAC mode..., 2021). В настоящее время описаны 32 группы соединений с разным механизмом действия на членистоногих, несколько соединений и групп, целевой сайт которых неизвестен (Lewis et al., 2016). Схема IRAC разработана для обеспечения руководства по стратегиям борьбы с резистентностью, облегчает чередование соединений, принадлежащих к разным группам, с целью отсрочить или избежать быстрого развития резистентности у насекомых-вредителей. Соединения класса диамидов и мета-диамидов – яркий пример достижений мировой науки. Несмотря на недавнее появление этих двух групп, по данным IRAC, они уже входят в пятёрку самых продаваемых инсектицидов по всему миру, что составляет около 3000

млн. долларов США. Самая большая часть рынка инсектицидов в настоящее время приходится на неоникотиноиды (Группа 4А, 24%), за ними следуют пиретроиды (Группа 3А, 15%) и диамиды (Группа 28, 12%), которые стремительно вытесняют традиционные соединения. Это резко контрастирует с мировыми продажами в 1970-х годах, когда 70% продаж пришлось на фосфорорганические соединения (ФОС) и карбаматы. В 2018 г. продажи этих 2 групп инсектицидов составили всего 11%. Такие изменения подчеркивают продолжающуюся эволюцию глобального изменения рынка инсектицидов. Многие старые действующие вещества заменяются как в связи с развивающейся резистентностью членистоногих, так и с ужесточением нормативных требований относительно безопасности человека и окружающей среды. Одним из результатов этой продолжающейся эволюции – это увеличивающееся разнообразие химических групп инсектицидов и механизмов действия, которые могут способствовать в борьбе с вредными насекомыми (Sparks et al., 2019, Sparks et al., 2020, Casida, Quistad, 1998).

**Диамиды**

Соединения группы диамидов согласно классификации IRAC (IRAC Mode of Action Classification Scheme. Version 9.4 3March 2020) относятся по механизму действия к группе 28 «Модуляторы рианодинных рецепторов» (The IRAC mode..., 2021). Соединения близкие по строению природным веществам алкалоиду рианодину и антраниламида, имеют оригинальный механизм действия, служат

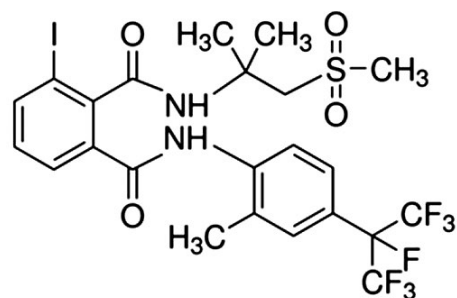
модуляторами рианодинового рецептора (RyR), регулирующего нервную и мышечную активность насекомых, связанную с изменением содержания кальция в клетках. При неконтролируемом выделении кальция у насекомого перестают сокращаться мышцы, затем следует паралич, и оно погибает через 2–4 дня (Zahn et al., 2019). Равновесие между состоянием покоя и открытым состоянием каналов

регулируется внутриклеточной концентрацией кальция. Диамиды обратимо и избирательно связываются с кальций-проводящим факторами, тем самым смещая равновесие в сторону конформации открытого канала. Инактивированная конформация была подтверждена структурными исследованиями RyR1 кролика (Ebbinghaus-Kintscher et al. 2019). Флубендиамид и хлорантранилипрол действуют путем избирательной активации RyR в эндоплазматическом ретикулуме насекомых. Функция этих специализированных каналов – быстрое высвобождение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных запасов, что необходимо для сокращения мышц. Диамидные инсектициды индуцируют чувствительные к рианодину рецепторы и переход цитозольных ионов  $\text{Ca}^{2+}$  независимо от их внеклеточной концентрации (Nauen, 2006, Ebbinghaus-Kintscher et al., 2006, Ebbinghaus-Kintscher et al., 2007, Cordova et al., 2006, Lahm et al., 2007). Эта активация рецептора RyR приводит к быстрому начальному действию на личинок насекомых с уникальной симптоматикой необратимого паралича сокращения мышц и характерного прекращения питания (Nauen, 2006).

Исследования связывания радио-лигандов, проведенные с диамидами — флубендиамидом, хлорантранилипролом и циантранилипролом, выявили видоспецифические различия в профилях их связывания с RyR у насекомых. В изолированных мышечных мембранах грудного отдела двукрылых *Musca domestica* и перепончатокрылых *Apis mellifera* сайт связывания RyR с высоким сродством был охарактеризован для антраниловых диамидов (хлорантранилипрол и циантранилипрол), но не для фталевого диамида (флубендиамид) (Isaacs et al., 2012, Qi et al., 2014). Прямое сравнение профилей связывания диамида с нативными мышечными мембранами комнатных мух *M. domestica*, совки *Heliothis virescens* и совки ипсилон *Agrotis ipsilon* показало, что у чешуекрылых и флубендиамид, и хлорантранилипрол конкурируют за один и тот же сайт связывания на RyR (Qi et al., 2014, Qi, Casida, 2013). Новые активные диамиды, содержащие сульфоксимины и сульфониламидные производные, демонстрируют такое же высокое сродство к RyR насекомых, как и уже имеющиеся в продаже соединения (Gnamm et al., 2012). Из этих исследований также ясно, что сайт связывания диамидов отличается от сайта связывания рианодина на рецепторе. В настоящее время в состав группы входят флубендиамид, хлорантранилипрол, циантранилипрол, цикланилипрол и тетранилипрол.

**Флубендиамид** (NNI-0001) группа бензол-дикарбоксамидов или диамидов фталевой кислоты, № CAS 272451-65-7, N2-(1,1-диметил-2-(метилсульфонил)этил)-3-йодо-N1-(2-метил-4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-(трифторметил)этил)фенил)-1,2-бензол-дикарбоксамид (рис.1). Производится фирмами «Nihon Nohyaku» и «Bayer CropScience AG». Флубендиамид был классифицирован как первый представитель группы 28 IRAC (Nauen, 2006). Зарегистрирован в 2007 г. Флубендиамид имеет уникальную структуру, отличную от других известных инсектицидов, и проявляет высокую инсектицидность в отношении различных видов чешуекрылых насекомых. Так, например, капустная моль, *Plutella xylostella* – один из самых вредоносных насекомых на крестоцветных культурах, на долю которого в настоящее время приходится 2.7 млрд долларов

США ежегодных потерь урожая во всем мире. Затраты на борьбу с этим вредителем составляют от 1.3 до 2.3 млрд долларов США в год (Zalucki et al., 2012). Флубендиамид является чрезвычайно эффективным инсектицидом против *P. xylostella*, особенно при использовании в качестве ларвицида (Tohnishi et al., 2005, Nauen, 2006, Hirooka et al., 2007). Флубендиамид имеет отличный биологический и экологический профиль (Hilder, Boulter, 1999, Hall, 2007) и благоприятный токсикологический профиль (Ebbinghaus-Kintscher et al., 2006) (табл. 1).

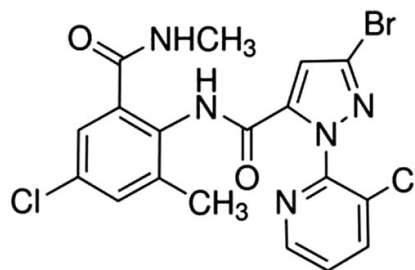


**Рисунок 1.** Структурная формула флубендиамида (<https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/structure/1132.htm>)

**Figure 1.** Structural formula of flubendiamide

Флубендиамид — инсектицид широкого спектра действия, эффективен в виде 20% водорастворимых гранул («TATA Takumi», «Takibi», «Fluton» и др.) в отношении многих чешуекрылых на хлопчатнике, табаке и других культурах. В области сельского хозяйства России зарегистрировано средство «Белт» в виде 48% концентрата суспензии (КС) (недавно закончился срок регистрации) (Флубендиамид, 2017).

**Хлорантранилипрол** (DPX E2Y45, ринаксипир, IN-E2Y45) – антраниламид, № CAS 500008-45-7, 5-бром-N-[4-[хлор-2-метил-6-(метилкарбонил)фенил]-2-(3-хлорпиридин-2-ил)пиразол-3-карбоксимид] (рис.2). Инсектицид селективного действия. Синтезирован фирмой «DuPont» в 2002 г. Год официальной регистрации – 2009. Соединение обладает кишечным, контактным и трансламинарным действием, проникает через эпидермис и передвигается по проводящим сосудам растений.



**Рисунок 2.** Структурная формула хлорантранилипрола (<https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/structure/1138.htm>)

**Figure 2.** Structural formula of chlorantraniliprole

Хлорантранилипрол как и флубендиамид, особенно эффективен для борьбы с насекомыми отряда Lepidoptera (Temple et al., 2009). Хлорантранилипрол относительно безвреден для полезных членистоногих и не обнаруживает перекрестной устойчивости с существующими инсектицидами (Lahm et al., 2009). В настоящее время продается под несколькими торговыми названиями (Acelepryn®, Altacor®, Coragen®, Dermacor® X-100, и др.). Хлорантранилипрол эффективен в отношении насекомых с

**Таблица 1.** Физико-химические и токсикологические характеристики инсектицидов групп диамидов и мета-диамидамов согласно схеме IRAC (<http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/index.htm>)

Название	CAS №	Растворимость в воде при 20 °С, мг/л	Коэффициент распределения в системе октанол/вода при pH 7, 20 °С	Log P	Давление паров при 20 °С, мПа	Токсичность для пчел ( <i>Apis spp.</i> ) мкг/особь перорально/ при контакте	LD <sub>50</sub> при пероральном введении, мг/кг	LD <sub>50</sub> при нанесении на кожу, мг/кг	ЛК <sub>50</sub> при ингаляции (крысы, 4 час), мг/л
Диамиды, группа 28									
Флубендиамид	272451-65-7	0.029	$1.38 \times 10^4$	4.14	0.10	> 200/> 200	2000	2000	0.069
Хлорантранилипрол	500008-45-7	0.88	$7.24 \times 10^2$	2.86	$6.30 \times 10^{-9}$	>104/>100	> 5000	5000	5.10
Циантранилипрол	736994-63-1	14.2	$1.05 \times 10^2$	2.02	$5.13 \times 10^{-13}$	-/> 0.0934	> 5000	5000	5.20
Цикланилипрол	1031756-98-5	0.15	$5.01 \times 10^2$	2.70	$1.65 \times 10^{-3}$	0.66/-	> 2000	2000	> 4.62
Тетранилипрол	1229654-66-3	1.0	$3.98 \times 10^2$	2.60	$3.20 \times 10^{-3}$	-	> 200	2000	> 4.50
Цигалодиаמיד	1262605-53-7	0.28	$4.90 \times 10^6$	6.69	-	-	-	-	-
Тетрахлорантранилипрол	1104384-14-6	-	-	5.72	-	-	-	-	-
Мета-диамиды, группа 30									
Брофланилид	1207727-04-5	0.71	$1.58 \times 10^5$	5.20	$9.00 \times 10^{-6}$	0.015/0.010	> 5000	5000	> 2.20

**Table 1.** Physicochemical and toxicological characteristics of insecticides of the diamide and meta-diamide groups according to the IRAC scheme (<http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/index.htm>)

Name	CAS No	Solubility in water at 20 °C mg l <sup>-1</sup>	Octanol-water partition coefficient at pH 7, 20 °C	Log P	Vapor pressure at 20 °C, mPa	Contact acute / oral acute toxicity for honey bees ( <i>Apis spp.</i> ), µg bee <sup>-1</sup>	Oral acute LD <sub>50</sub> , mg kg <sup>-1</sup>	Dermal LD <sub>50</sub> , mg kg <sup>-1</sup> body weight	Inhalation (rats, 4 hours) LC <sub>50</sub> , mg l <sup>-1</sup>
Diamides, group 28 IRAC									
Flubendiamide	272451-65-7	0.029	$1.38 \times 10^4$	4.14	0.10	> 200/> 200	2000	2000	0.069
Chlorantraniliprol	500008-45-7	0.88	$7.24 \times 10^2$	2.86	$6.30 \times 10^{-9}$	>104/>100	> 5000	5000	5.10
Cyantraniliprol	736994-63-1	14.2	$1.05 \times 10^2$	2.02	$5.13 \times 10^{-13}$	-/> 0.0934	> 5000	5000	5.20
Cyclaniliprol	1031756-98-5	0.15	$5.01 \times 10^2$	2.70	$1.65 \times 10^{-3}$	0.66/-	> 2000	2000	> 4.62
Tetraniliprol	1229654-66-3	1.0	$3.98 \times 10^2$	2.60	$3.20 \times 10^{-3}$	-	> 200	2000	> 4.50
Cyhalodiamide	1262605-53-7	0.28	$4.90 \times 10^6$	6.69	-	-	-	-	-
Tetrachlorantraniliprole	1104384-14-6	-	-	5.72	-	-	-	-	-
Meta-diamides, group 30 IRAC									
Broflanilide	1207727-04-5	0.71	$1.58 \times 10^5$	5.20	$9.00 \times 10^{-6}$	0.015/0.010	> 5000	5000	> 2.20

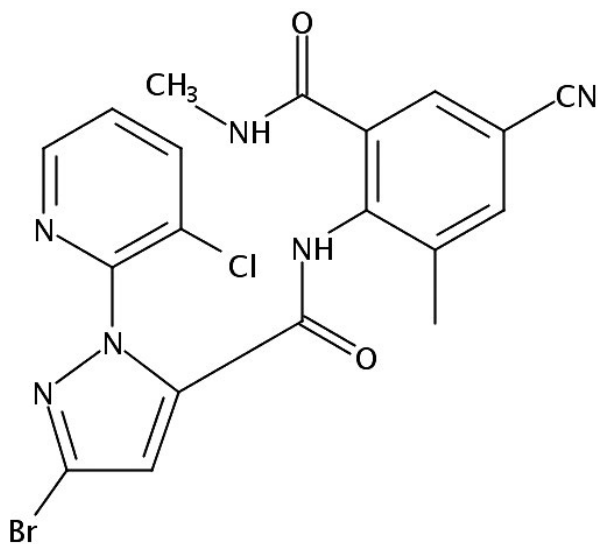
грызущим ротовым аппаратом из отрядов чешуекрылых, жесткокрылых, а также двукрылых и термитов. Его действие на насекомых характеризуется остановкой питания.

Зарегистрирован в России как инсектицид для сельского хозяйства в виде 20% КС «Кораген», 15% микрокапсулированной суспензии «Амплиго» (5% лямбда-цигалотрина и 10% хлорантранилипрола), 30% КС «Волиам Флекси» (смесь 20% тиаметоксама и 10% хлорантранилипрола). Хлорантранилипрол рекомендован к применению для борьбы с колорадским жуком, яблонной плодовой жоркой, листовёртками и др. (Галлямова, 2014).

Это соединение характеризуется низкой токсичностью для млекопитающих: (табл. 1). В России установлены следующие санитарные показатели ДСД – 2.0 мг/кг массы тела человека, ОДК в почве – 0.2 мг/кг, ПДК в воде водоемов (общесанитарная) – 0.2 мг/м<sup>3</sup>, ОБУВ в воздухе рабочей зоны – 1.5 мг/м<sup>3</sup>, ОБУВ в атмосферном воздухе – 0.007 мг/м<sup>3</sup>. Не обладает раздражающим действием на слизистые оболочки и кожу, не вызывает аллергию, не проявляет мутагенное действие (Справочник пестицидов..., 2021).

**Циантранилипрол** (DPX-HGW86, Суазуруг) – антрамида, № CAS 736994-63-1, 3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-N-(4-циано-2-метил-6((метиламино)карбонил)фенил)-1H-пирозол-5-карбоксимид (рис.3). Инсектицид широкого спектра действия, эффективный против многих основных листогрызущих и сосущих вредителей. Год официальной регистрации – 2014.

Циантранилипрол, второй антрамида, синтезированный фирмой «DuPont» и изученный совместно с фирмой «Syngenta» (Wiles et al., 2011), по химическому строению похож на хлорантранилипрол, но обладает более широким спектром инсектицидной активности и обеспечивает высокую эффективность в борьбе с сосущими вредителями, такими как тля и белокрылка (Foster et al., 2012, Gravalos et al., 2015). Считается, что широкий спектр активности этого антрамида обусловлен его физическими свойствами, то есть более низким logP и более высокой растворимостью в воде по сравнению с другими диамидами инсектицидами, что увеличивает его системные и трансламинарные свойства (табл. 1) (Selby et al., 2013). Препараты, содержащие циантранилипрол, разрешены к применению в некоторых странах с



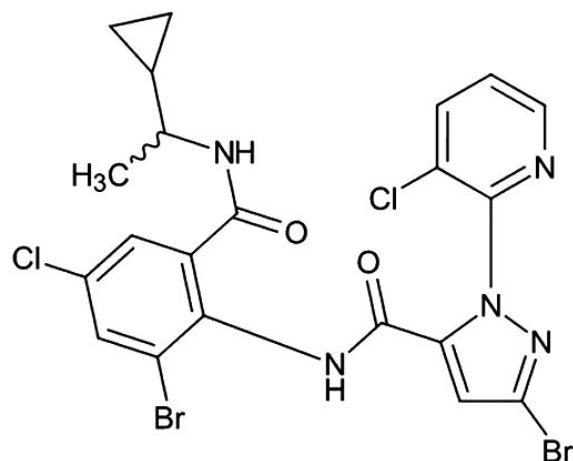
**Рисунок 3.** Структурная формула циантранилипрола (<https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/structure/1662.htm>)

**Figure 3.** Structural formula of cyantraniliprol

2012 года под торговыми названиями Exirel®, Verimark®, Ference®, и др. Они обладают высокой эффективностью против различных сосущих вредителей и трипсов, а также чешуекрылых насекомых. В сельском хозяйстве США применяются: смесевой препарат в виде 40% водорастворимых гранул «Minecto Duo» (20% циантранилипрола и 20% тиаметоксама); 10% суспо-эмульсия «Exirel»; 20% КС «Verimark»; 62.4% флоу «Dermacor Z-103».

В России на основе циантранилипрола разрешены к применению 7.8% КС «Лирум» (1.8% абамектина и 6% циантранилипрола), 20% СК «Веримарк» и 10% масляная дисперсия «Биневия», рекомендованные для защиты от чешуекрылых, двукрылых, белокрылок, трипсов, тлей и клещей. 62.5% текучая суспензия «Люмипоса» предназначена для защиты сельскохозяйственных культур от блошек, белокрылки, тли, минирующих молей, жуков листоедов, трипсов и др. Установлены следующие санитарные показатели ДСД – 0.03 мг/кг массы тела человека (Справочник пестицидов ..., 2021).

**Цикланилипрол** (IKI-3106) – № CAS 1031756-98-5, 3-бром-N-[2-бром-4-хлор-6-[(1-циклопропилэтил)амино]карбонил]фенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-3-пирозол-5-карбоксимид (рис. 4). Зарегистрирован фирмой «Ishihara Sangyo Kaisha» в 2017 г. Представляет собой рацемическую смесь двух изомеров R и S в соотношении 50:50. Физико-химические и токсикологические свойства приведены в таблице 1. Характеризуется низкой токсичностью для млекопитающих. Цикланилипрол в виде 5–10% водорастворимого концентрата или 5% КС (торговые марки «Harvanta®», «Verdepryn®», «Sarisa®») применяют преимущественно на винограде, плодовых, овощных культурах и в защищенном грунте и в питомниках. Преимущества этого действующего вещества состоит в его инсектицидности в отношении широкого спектра вредных насекомых. Имеет сниженные нормы расхода в сравнении с другими диамидами инсектицидами. Может применяться в программах комплексной борьбы с вредителями. Быстро действует на листогрызущих насекомых, имеет длительное остаточное действие. Установлена его и ларвицидная,



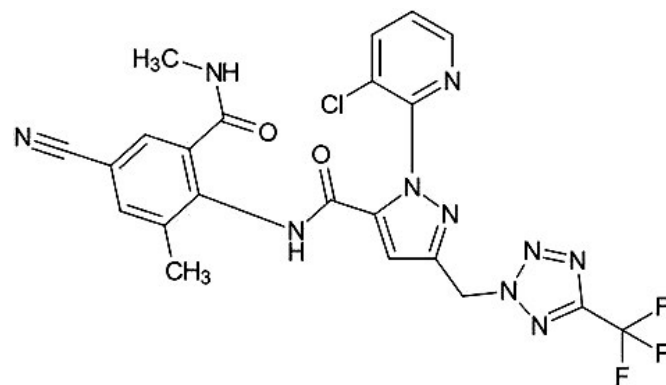
**Рисунок 4.** Структурная формула цикланилипрола (<https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/structure/2632.htm>)

**Figure 4.** Structural formula of cyclaniliprol

и имагоцидная активность. В концентрате «Pradia®» 5% цикланилипрол находится в смеси с 6% флониамидом (пиридин карбоксамид, группа 29 IRAC, это системный инсектицид, афицид с длительным сроком действия, нарушающий питание насекомых).

**Тетранилипрол** – № CAS 1229654-66-3, 1-(3-хлор-2-пиридинил)-N-[4-циано-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-3-[[5-(трифторметил)-2H-тетразол-2-ил]метил]-1H-пирозол-5-карбоксимид (рис. 5). Зарегистрирован фирмой «Bayer» в 2014 г. Инсектицид, предназначенный для борьбы с широким спектром сельскохозяйственных вредителей семечковых и косточковых культур, орехов, виноградных лоз, овощей, табака, сои, кукурузы и др. Действует на насекомых при поедании ими обработанных растений. Он мешает чувствительным к риаодину каналам высвобождения ионов кальция, что приводит к прекращению мышечной регуляции и последующей неподвижности насекомых. Выпускается в виде 20% КС «Tetrino™» и 48% КС «Vayego», для борьбы с широким спектром насекомых, повреждающих дерн, для инъекций в почву рядом с бананом.

Еще 2 перспективных диамида находятся в стадии разработки и в сельском хозяйстве они пока не применяются. Для этих инсектицидов нами не найдено показателей их токсичности для теплокровных животных.



**Рисунок 5.** Структурная формула тетранилипрола (<https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/structure/3190.htm>)

**Figure 5.** Structural formula of tetraniliprol

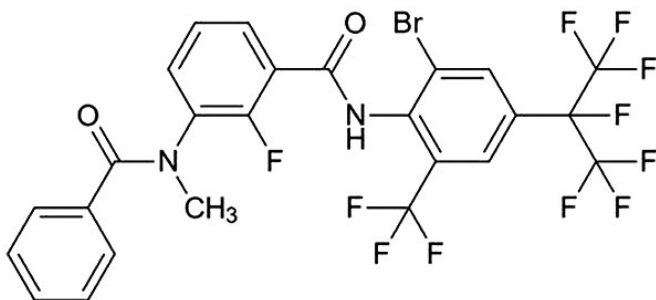
**Цигалодиамида** № CAS - 1262605-53-7, группа фталевых диамидов, 3-хлор-N2-(1-циано-1-метилэтил)-N1-(2-метил-4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-(трифторметил)этил)фенил)-1,2-бенздикабоксамида. Зарегистрирован фирмой «Sinochem» в 2015 г. (Umetsu, Shirai, 2020). Ингибитор рианоидиновых рецепторов, приводит к прекращению кормления, рвоте, голоду, обезвоживанию и смерти (Xing et al. 2014). Разработан в Китае Чжэцзянским научно-исследовательским институтом химической промышленности. Инсектицидность цигалодиамида оценена в лабораторных и полевых испытаниях в отношении капустной моли *Plutella xylostella*, совки малой *Spodoptera exigua*, азиатской хлопковой совки *Spodoptera (Prodenia) litura* и огневки желтой рисовой *Chilo suppressalis* и

огнёвок-травянок *Snaphalocrocis medinalis*. Показано, что по инсектицидности цигалодиамида не уступает флубендиамиду и хлорантранилипролу (Xing et al. 2014). **Тетрахлорантранилипрол** № CAS 1104384-14-6. 3-бром-N-[2,4-дихлор-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1-(3,5-дихлор-2-пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоксамида. Зарегистрирован фирмой «Sinochem» в 2015 г. (Umetsu, Shirai, 2020). Эффективен в отношении ряда чешуекрылых, в том числе совки *Spodoptera exigua*. Показано, что он может быть использован в качестве нового и многообещающего компонента комплексной программы борьбы с вредителями против *S. exigua* в связи с высокой целевой эффективностью и незначительных нецелевых рисков (Teng et al., 2020).

### Мета-диамиды

Мета-диамиды, такие как брофланилид (Yoshihisa et al., 2013), были обнаружены путем структурной модификации модулятора рианоидинового рецептора (RyR) флубендиамида. Изменение амидной группы флубендиамида из орто-положения в мета-положение привело к изменению механизма действия (от модулятора RyR к аллостерическому модулятору хлорного канала, управляемого ГАМК) и появлению новой химической группы (Ebbinghaus-Kintscher et al., 2019). Соединения группы мета-диамидов, согласно классификации IRAC, относятся по механизму действия к группе 30 «ГАМК-зависимые аллостерические модуляторы хлор-ионного канала» (The IRAC mode..., 2021). Обладают нейротоксическим действием. Мишень — рецепторы в нервно-мышечном синапсе. Мета-диамиды ингибируют ферменты ГАМК-трансферазы, что приводит к увеличению содержания ГАМК в ЦНС. Аллостерически подавляют ГАМК-активированный хлор-ионный канал, вызывая гипервозбуждение и судороги (Casida, Durkin, 2013). В состав группы входят ципрофланилид и брофланилид. Если о применении **ципрофланилида** (№ CAS 2375110-88-4, N-[3-[[[2-бром-4-[1,2,2,2-тетрафтор-1-(трифторметил)этил]-6-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]-2-фторфенил]-N-(циклопропилметил)-4-фторбензамид) практически ничего неизвестно, то второй представитель группы используется в сельском хозяйстве довольно широко.

**Брофланилид** (MCI-8007, Tenebena), № CAS 1207727-04-5, 3-(бензоилметиламино)-N-(2-бром-4-(1,2,2,2-тетрафтор-1-(трифторметил)этил)-6-трифтор-метил)фенил)-2-фторбензамид (рис. 6). Брофланилид, синтезированный фирмой «Mitsui Chemicals Agro, Inc.» и разработанный совместно с фирмой «BASF», имеет уникальную



**Рисунок 6.** Структурная формула брофланилида (<https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/structure/3091.htm>)

**Figure 6.** Structural formula of broflanilide

химическую структуру, характеризующую как мета-диамид, и проявляет высокую активность против различных вредителей, включая чешуекрылых, жесткокрылых, трипсов и паутиного клеща (Katsuta et al., 2019, Shen et al., 2021). Зарегистрирован в Австралии в 2020 г. В 2017 году IRAC классифицировал брофланилид как члена группы 30 включающей мета-диамиды и изоксазолины.

Брофланилид представляет собой проинсектицид, метаболизируется в организме насекомых до дезметилброфланилида и действует как неконкурентный резистентный к дилдрину (resistant to dieldrin, *Rdl*) антагонист рецептора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК). В ряде работ показано, что сайт связывания дезметилброфланилида отличается от сайта традиционных неконкурентных антагонистов, таких как фипронил (Nakao, Banba, 2016).

Эксперименты по выяснению зависимости структура-активность мета-диамидов продемонстрировали, что активность против азиатской хлопковой совки *Spodoptera litura* и капустной моли *P. xylostella* выше, если фтор находится во 2-м положении. И, наоборот, для активности против хлопковой совки *Helicoverpa armigera* должна присутствовать комбинация брома, трифторметильной группы и сильного липофильного гептафторизопропилового заместителя (Katsuta et al., 2019).

В обзоре П. Джешке «Состояние и перспективы открытия акарицидов и инсектицидов» (Jeschke, 2021) описан механизм действия брофланилида. Брофланилид, классифицируется как негативный аллостерический модулятор (NAM) рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) насекомых, поскольку дезметилброфланилид (DMBF) аллостерически ингибирует ГАМК-индуцированные ответы. Сообщалось, что мутация G277M субъединицы рецептора ГАМК (GABAR) *Drosophila melanogaster* устраняет ингибирующую активность DMBF. Способ связывания DMBF с GABAR насекомых пока неизвестен, но есть предположения, что водородная связь, образованная между DMBF и G277 в модели *D. melanogaster* GABAR, может быть ключевым взаимодействием для антагонизма DMBF и GABAR. Увеличение объема, вызванное мутацией G277M, блокирует вход в карман связывания, затрудняя попадание DMBF в него и тем самым снижая активность инсектицида (Jeschke, 2021).

Брофланилид обладает широким спектром инсектицидного действия и может использоваться на различных культурах для борьбы с чешуекрылыми, жесткокрылыми,

термитами, муравьями, тараканами и мухами. Биоактивация проинсектицидов, как правило, представляет собой процесс, контролируемый ферментами, при котором насекомое-мишень метаболизирует проформу в активное соединение. Этот подход имеет несколько потенциальных преимуществ, включая улучшенные биокинетические свойства и характеристики безопасности проинсектицида по сравнению с активной формой (David, 2021, Das, Mukherjee, 2018). Проинсектицид брофланилид, вероятно, метаболизируется посредством CYP450-опосредованной биоактивации его активного метаболита — дезметилброфланилида (расщепление N-метильной группы) (Jeschke, 2016). Он действует как неконкурентный антагонист рецептора ГАМК на новом сайте в рецепторах ГАМК *Rdl* дрозофилы. Этот сайт находится рядом с G336 в области M3 RDL GABA рецепторов *Drosophila* (Nakao, Banba, 2016). Хотя сайт действия мета-диамидов, по-видимому, совпадает с местом действия аллостерических модуляторов глутамат-активируемых хлорных каналов, таких как авермектины и милбемицины, механизмы действия могут различаться (French-Constant et al., 2016).

Высокая селективность метаболита дезметилброфланилида, вероятно, служит причиной того, что брофланилид эффективен против вредителей, у которых развилась устойчивость к антагонистам типа блокаторов каналов ГАМК, таким как циклодиены и фенилпиразолы. Инсектицидная активность брофланилида не различалась между чувствительными и устойчивыми биотипами насекомых, несущими мутации A20S, A20G и A20N в канале рецептора ГАМК. Активный метаболит дезметилброфланилид проявляет более высокую селективность в отношении рецепторов *Rdl* GABA насекомых, например у табачной совки *S. litura*, по сравнению с рецептором ГАМК типа A человека (GABA<sub>A</sub>R)  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ , млекопитающих (GABA<sub>A</sub>R)  $\alpha 1\beta 3\gamma 2$  и рецептором глицина человека (GlyR)  $\alpha 1\beta$  (Zhao et al., 2003).

За рубежом в сельском хозяйстве применяются несколько концентратов суспензии, содержащие брофланилид: «Nurizma™ SC Insecticide» (30% КС) применяется в США на посевах культур от проволочника, западного кукурузного корневого жука; «Cimegra™ SC Insecticide» (10% КС) для защиты кукурузы и клубневых овощных культур от почвенных вредителей; «Teraxxa™ Insecticide Seed Treatment» (35%) для предпосевной обработки семян (пшеница, ячмень, овес и т.д.); «Teraxxa™ F4 Insecticide and Fungicide Seed Treatment» (1.55% брофланилид, 0.78% флуксапироксад, 1.55% пираклостробин, 1.55% трифлюназол, 0.93% металаксил) — комплексный препарат, содержащий смесь инсектицида с четырьмя фунгицидами широкого спектра действия. Под торговой маркой TERINDA® предложено два термитицида: 0.0045% пена для уничтожения термитов и муравьев и 9.47% КС, которые предназначены для обработки подземных термитов — деревьев, термитников и муравейников муравьев-плотников

(*Camponotus*, *Reticulitermes* spp. и др.). Кроме того, фирма «Mitsui Chemicals Agro, Inc.» заявила в сентябре 2020 г. о регистрации в Японии нового КС на основе брофланилида «BROFREYA™ SC» для применения в сельском хозяйстве для борьбы с насекомыми-вредителями на таких культурах, как капуста, пекинская капуста, брокколи, салат и т.д. (Registration of new ..., 2017).

Австралийское управление по пестицидам и ветеринарным лекарствам (APVMA) рассмотрело токсикологические характеристики всех средств, содержащих брофланилид и определило, что они не вызывают опасений ни при остром, ни при хроническом отравлении. Несколько средств под торговой маркой VEDIRA® в виде приманок для мух, тараканов и других синантропных насекомых разрешены для использования населением. Они могут использоваться в закрытых жилых помещениях в виде 0.025% гранулированной приманки для мух и 0.005% — для муравьев. Предложены приманки, содержащие 0.125–0.25% брофланилида для уничтожения разных видов мух и рыжих тараканов, и 0.02% для подавления рыжих домовых муравьев. Эффективность подтверждена на видах муравьев, питающихся как сахаросодержащей, так и белковой пищей, в том числе на черных муравьях-плотниках *Camponotus pennsylvanicus*, аргентинских муравьях *Linepithema humile* и пахучих домашних муравьях *Tapinoma sessile*. Также рекомендовано смесевое средство в беспропеллентной аэрозольной упаковке (0.2% брофланилида и 0.05% альфациперметрина), обеспечивающее быстрое уничтожение насекомых и имеющее длительное остаточное действие. Оно рекомендуется для борьбы с муравьями, тараканами, вредителями запасов, постельными клопами, мухами, домашними сверчками, чешуйницей, пауками и бумажными осами (обработка гнезд) в быту и медицинской дезинсекции (Public release summary ..., 2019).

Брофланилид — мета-диамид с потенциалом использования в качестве инсектицида нового типа, рекомендованный для применения в общественном здравоохранении с целью борьбы с имаго комаров *Aedes* и *Anopheles*, включая популяции, устойчивые к пиретроидам, ФОС и др. группам инсектицидов, которые в настоящее время используются для борьбы с переносчиками. Соединение показало высокую активность в лабораторных и полевых исследованиях и требует дальнейших исследований в целях борьбы с устойчивыми к пиретроидам комарами (Lees et al., 2020; Ngufor et al., 2021; Snetselaar et al., 2021). В Бенине показана высокая и продолжительная активность средства в форме 50% смачивающегося порошка «VECTRON T500» против *Anopheles gambiae* s.l. — переносчиков малярии, резистентных к пиретроидам. В лабораторных условиях смертность комаров при контакте с обработанными этим средством поверхностями составляла > 80% в течение 6–14 месяцев (Ngufor et al., 2021).

### Развитие резистентности насекомых к диамидам

В Китае хлорантранилипрол был впервые введен в 2007 году для борьбы с вредными видами чешуекрылых. Однако несколько неудачных попыток борьбы с малой совкой *Spodoptera exigua* произошли всего через несколько лет после его появления в нескольких провинциях Китая.

Отмечены случаи устойчивости к хлорантранилипролу (показатель резистентности (ПР) составил от 10 до 17) в некоторых популяциях, собранных в полевых условиях в течение 2008–2010 годов (Lai et al., 2011). Затем, в течение 2009–2012 гг. ПР увеличились до 10–44, и в 2018 г. — до

150 (Zuo et al., 2020). В Бразилии частоты аллелей хлопковой совки *Helicoverpa armigera*, связанных с устойчивостью к хлорантранилипролу, составляли 0.00694 в 2014 г. и 0.04348 в 2015 г. Кроме того, в полевых популяциях в течение всего сезона наблюдалось значительное снижение чувствительности к хлорантранилипролу, при этом показатели выживаемости увеличивались с 0% в 2014 г. до 29.59% в 2018 г. (Pereira et al., 2020). Таким образом, неправильное использование хлорантранилипрола, по-видимому, привело к развитию резистентности. Значения ПР к хлорантранилипролу у малой совки *S. exigua* варьировали от 8 до 12 в 2019 г. (Tang et al., 2021), что было значительно ниже, чем 630–кратная устойчивость этого вида в США (Rabelo et al., 2020).

Частое применение диамидных инсектицидов привело к селекции устойчивости к диамидам (флубендиамиду, хлорантранилипролу и циантранипролу) полевых популяций хлопковой совки *H. armigera* в Бразилии (Pereira et al., 2020), малой совки *S. exigua* в Китае и США (Che et al., 2013, Rabelo et al., 2020), капустной моли *P. xylostella* в Корее и Китае (Cho, et al., 2018, Wang, et al., 2020), жёлтой рисовой огнёвки *Chilo suppressalis* в Китае (Yao et al., 2017) и томатной минирующей моли *Tuta absoluta* в Великобритании (Grant et al., 2019). Например, М. Ахмад с соавт. сообщает, что хлопковая совка *H. armigera* в Пакистане имела толерантность к хлорантранилипролу (1.8–6.8 ×) и к флубендиамиду (1.5–8.2 ×) в течение 2009–2016 гг. (Ahmad et al., 2019).

Гусеницы капустной моли *P. xylostella* известны своей скоростью, с которой они могут развивать устойчивость к новым инсектицидам. Вероятно, это связано с их генетической пластичностью, коротким временем развития генерации, высокой плодовитостью и высоким давлением отбора инсектицидами в полевых условиях. Известно, что *P. xylostella* выработала устойчивость к 93 инсектицидам (Whalon et al., 2016). Популяция капустной моли *P. xylostella* в Таиланде впервые оказалась устойчивой к флубендиамиду (и перекрестно устойчивой к хлорантранилипролу) всего через 18 месяцев после начала его применения. ПР к этим инсектицидам увеличились и составили 66 и 35 соответственно. В 2011 г. в Таиланде резистентность составила: к флубендиамиду (407 ×) и хлорантранилипролу (152 ×). В других провинциях Таиланда, одна популяция капустной моли показала очень высокий рост устойчивости к флубендиамиду (4817 ×) и высокую устойчивость к хлорантранилипролу (88 ×), в то время как другая – исключительно высокую устойчивость к флубендиамиду (26602 ×) и высокую устойчивость (775 ×) к хлорантранилипролу. Некоторыми из ключевых факторов, определивших устойчивость к диамиду в Таиланде, явились отсутствие ротации инсектицидов, минимальный севооборот (из-за непрерывных посевов крестоцветных), недостаточная дозировка инсектицида (для экономии средств), ирригация, отсутствие каких-либо согласованных стратегий управления устойчивостью к инсектицидам (Sukonthabhirom et al., 2011). Обнаружено, что тайские фермеры использовали флубендиамид более 4–5 раз в сезон на одну культуру в баковых смесях с другими инсектицидами для одновременной борьбы с *P. xylostella* и другими вредителями, чтобы снизить трудозатраты, связанные с опрыскиванием (цит. по Troczka et al., 2017).

В 2011 г. сообщалось о резистентности капустной моли *P. xylostella* к диамидам в Тайване, в Индии и Китае (Wang et al., 2012, Wang, Wu, 2012). В последующие годы сообщения о случаях резистентности поступали из множества других мест в Азии и были также задокументированы в Бразилии и США (Diamide insecticide ..., 2014). По-видимому, стабильность устойчивости к диамиду у *P. xylostella* различается между различными полевыми популяциями. У популяции, собранной в Китае, начальный высокий уровень устойчивости к хлорантранилипролу (2040 ×) быстро упал до 25 ×, когда давление инсектицидного отбора было снято (Wang et al., 2013a). Быстрое снижение устойчивости (от > 27000 × до 4000 ×) также наблюдалось у собранной в Бразилии популяции (Самосим–РЕ) всего за три поколения при отсутствии отбора (Ribeiro et al., 2014). В то же время показано, что Филиппинская популяция (Sudlon) поддерживает высокий уровень устойчивости без какого-либо дальнейшего отбора диамидами (Steinbach et al., 2015).

В обзоре Б. Троцка с соавт. (Troczka et al., 2017) описаны некоторые мутации, которые соотнесены с резистентностью к диамидам. Секвенирование рианодинового рецептора *P. xylostella* (PxRyR) этих рас выявило несинонимичные мутации, приводящие к замене глутаминовой кислоты на глицин (G4946E) (Troczka et al., 2012, Steinbach et al., 2015). Интересно, что кодирующие тройки для этого положения у двух устойчивых рас были разными (GAG для тайской популяции и GAA для популяции Sudlon), что свидетельствует о независимой эволюции полиморфизма, а не о распространении, связанном с миграцией вредителя между двумя странами (Troczka et al., 2012). Впоследствии сообщалось, что мутация G4946E в PxRyR присутствует у *P. xylostella* по крайней мере в 9 странах, распространенных на 3 континентах (Steinbach et al., 2015, Sonoda, Kataoka, 2016).

Последующие исследования подтвердили ключевую функциональную роль G4946E в обеспечении устойчивого фенотипа (Steinbach et al., 2015, Troczka et al., 2015a). Функциональная экспрессия рекомбинантного PxRyR в культуре клеток кукурузной листовой совки *Spodoptera frugiperda* (Sf9) позволила сравнить рецептор дикого типа (WT) и модифицированную версию G4946E. Экспрессированный WT PxRyR был чувствителен к кофеину и диамидам и был способен связывать [3H] рианодин на уровнях, сопоставимых с другими изоформами RyR насекомых и млекопитающих.

Напротив, вариант G4946E показал значительно сниженную чувствительность к диамидам, в то время как его сродство к другим лигандам, таким как кофеин и рианодин, оставалось сопоставимым с уровнями дикого типа (Troczka et al., 2015a). Сходные результаты были получены, когда препараты нативных микросомальных мембран чувствительной расы BCS-S и устойчивой расы Sudlon были использованы в экспериментах по связыванию лиганда. Аффинность связывания диамида с мембранами расы Sudlon была снижена более чем в 450 раз для флубендиамида и в 159 раз для хлорантранилипрола по сравнению с лабораторной чувствительной расой BCS-S (Steinbach et al., 2015).

Наследование G4946E у расы Sudlon было определено как аутосомное, моногенное и рецессивное (Steinbach et



al., 2015), тогда как наследование фенотипа устойчивости у высокорезистентной китайской расы Zengcheng, считается аутосомным, не полностью рецессивным и полигенным (Wang et al., 2013a, Liu et al., 2015a). Последующее секвенирование расы Zengcheng подтвердило присутствие мутации G4946E (Gong et al., 2014).

Дополнительные мутации E1338D, Q4594L, I4790M связанные с устойчивостью к диамиду, недавно были обнаружены в RyR популяции *P. xylostella*, собранной в Китае (Guo et al., 2014). Частотный анализ мутаций, присутствующих в этой полевой популяции, показал, что три замены присутствовали во всех образцах, при этом 86% популяции были гомозиготными по трем мутациям, в то время как мутация G4946E присутствовала только в гетерозиготной форме и была обнаружена только в 20% проанализированных особях. Функциональное значение этих дополнительных мутаций в отношении связывания диамида и их потенциальное влияние на кинетику RyR каналов в настоящее время неясно.

До сих пор не было однозначно выявлено метаболической устойчивости к диамидным инсектицидам у *P. xylostella*. Сообщалось о более высокой активности ферментов цитохрома P450 (в 4.26 раза) у лабораторной расы Shan-dong, селектированной хлорантранилипролом в течение 50 поколений, по сравнению с таковым чувствительной расы. Однако ни один ген цитохрома P450 не был идентифицирован как ответственный за устойчивый фенотип (Liu et al., 2015b). Небольшие коэффициенты синергического действия (2.2–2.9) наблюдались при

применении синергистов пиперонилбутоксида (ППБ), диэтилмалеата (ДЭМ) и S,S,S-трибутилтриниофосфата (ТБТФ), на полевой устойчивой к хлорантранилипролу расе *P. xylostella* (Wang et al., 2013b) Сравнение трех рас имеющих разную устойчивость к хлорантранилипролу (низкую 5.87 ×, умеренную 34.65 × и высокую 1749.96 ×) выявило дифференциально экспрессируемые транскрипты, связанные с устойчивостью к инсектицидам, включая глутатион-S-трансферазы (GST) и монооксигеназы P450; однако не было установлено четкой функциональной ассоциации между этими генами и устойчивым фенотипом (Lin et al., 2013).

Резистентность насекомых к мета-диамидам (брофланилид) в полевых условиях пока не выявлено (Tang et al., 2021). Следует отметить, что при лабораторной селекции брофланилидом в течение 10 поколений у капустной моли *P. xylostella* реализованная наследуемость h<sup>2</sup> составила 0.033, что свидетельствует о низком риске развития резистентности у этой расы. Поколение F10 не имело перекрестной устойчивости к инсектицидам абамектину и эндосульфату и хлорантранилипролу. Отмечено, что удельная активность важных ферментов детоксикации (монооксигеназ цитохрома P450, эстераз и GST), в течение селекции не изменилась. Однако чистая репродуктивная скорость R<sub>0</sub> и среднее время генерации T были значительно ниже, а значение приспособленности R<sub>f</sub> (0.68) было немного ниже для поколения F11, чем для поколения F0 (Sun et al., 2021).

### Заключение

Инсектициды группы диамидов заняли свой сегмент рынка инсектицидов, применяемых в сельском хозяйстве и медицинской дезинсекции. Агентство по охране природных ресурсов США придало диамиду циантранилипролу статус действующего вещества, использование которого уменьшает риски для окружающей среды. Следует отметить, что насекомые, резистентные к ФОС, карбаматам, пиретроидам, остаются чувствительными к диамидам.

Потенциальные преимущества мета-диамида брофланилида как проинсектицида, можно представить как изменение физико-химических свойств, ведущие к улучшенной липофильности, растворимости, стабильности, влияющие на системную активность, замедленное действие на насекомых и повышенная селективность для нецелевых видов, в связи с различными путями метаболизма. Менее распространенное преимущество проинсектицидов – повышенная активность в отношении метаболически устойчивых популяций насекомых. Конкретные случаи, когда проинсектицид демонстрирует отрицательную перекрестную резистентность к метаболически устойчивой популяции

из-за повышенной биоактивации проинсектицида, неоднократно отмечались за последние 50 лет (Salgado, David, 2017, Das, Mukherjee, 2018, David, 2021). Так, например, показана большая инсектицидность проинсектицида хлорфенапира (группа пирролов) для резистентных к пиретроидам комаров рода *Culex* (Yuan et al., 2015, Raghavendra et al., 2011) и мух-жигалок *Haematobia irritans* (Sheppard, Joyce 1998). Авторы связывают этот факт с повышенным уровнем цитохром P450 зависимых монооксигеназ у резистентных популяций, которые участвуют в превращении проинсектицида в активный метаболит.

В связи с высокой резистентностью к традиционно применяемым инсектицидам как вредителей сельского хозяйства так и синантропных насекомых – объектов медицинской дезинсекции необходимо соблюдать схемы ротации инсектицидов, включая в них как можно больше соединений, обладающих различными механизмами действия. Препараты на основе диамидов и мета-диамидов должны занять в разрабатываемых схемах ротации достойное место.

### Библиографический список (References)

- Флубендиамид (2017) Пестициды.ru. [https://www.pesticidy.ru/active\\_substance/flubendiamid](https://www.pesticidy.ru/active_substance/flubendiamid) (14.09.2021)
- Галлямова ОВ (2014). Хлорантранилипрол. Пестициды.ru. [https://www.pesticidy.ru/active\\_substance/chlorantraniliprole](https://www.pesticidy.ru/active_substance/chlorantraniliprole) (14.09.2021)
- Справочник пестицидов и агрохимикатов (2021) Агропромышленный портал «Агро XXI». <https://www.agroxxi.ru/goshandbook> (14.09.2021)
- Ahmad M, Rasool B, Ahmad M, Russell DA (2019) Resistance and synergism of novel insecticides in field populations of cotton bollworm *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae) in Pakistan. *J Econ Entomol* 112: 859–871. <https://doi.org/10.1093/jee/toy409>
- Casida JE, Quistad GB (1998) Golden age of insecticide research: past, present, or future? *Ann Rev Entomol* 43(1):1–16

- Casida JE, Durkin KA (2013). Neuroactive insecticides: targets, selectivity, resistance, and secondary effects. *Ann Rev Entomol* 58:99–117. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-120811-153645>
- Che W, Shi T, Wu Y, Yang Y (2013) Insecticide resistance status of field populations of *Spodoptera exigua* (Lepidoptera: Noctuidae) from China. *J Econ Entomol* 106:1855–1862. <https://doi.org/10.1603/EC13128>
- Cho S-R, Kyung Y, Shin S, Kang W-J, Jung DH, et al. (2018) Susceptibility of field populations of *Plutella xylostella* and *Spodoptera exigua* to four diamide insecticides. *Korean J Appl Entomol* 57:43–50. <https://doi.org/10.5656/KSAE.2018.02.0.009>
- Cordova D, Benner EA, Sacher MD, Rauh JJ, Sopa JS, et al. (2006) Anthranilic diamides: a new class of insecticides with a novel mode of action, ryanodine receptor activation. *Pestic Biochem Physiol* 84:196–214. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2005.07.005>
- Das SK, Mukherjee I (2018) Propesticides and their implications / in: «Insecticides – agriculture and toxicology», Chapter 6. P. 107–116.
- David MD (2021) The potential of pro-insecticides for resistance management. *Pest Manag Sci* Mar 17. <https://doi.org/10.1002/ps.6369>
- Diamide Insecticide Resistance Update: February, 2014 (2014) *IRAC Newsletter Issue*. 33:5–6
- Ebbinghaus-Kintscher U, Luemmen P, Lobitz N, Schulte T, Funke C, et al. (2006) Phthalic acid diamides activate ryanodine-sensitive Ca<sup>2+</sup> release channels in insects. *Cell Calcium* 39 (1):21–33. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2005.09.002>
- Ebbinghaus-Kintscher U, Lummen P, Raming K, Masaki T, Yasokawa N (2007) Flubendiamide, the first insecticide with a novel mode of action on insect ryanodine receptors. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 60:117–140
- Ebbinghaus-Kintscher U, Lümmern P, Hamaguchi H, Hirooka T (2019) in *Modern Crop Protection Compounds*, Vol. 3, Insecticides, 3rd edn, ed. by Jeschke P, Witschel M, Krämer W and Schirmer U. VCH-Wiley, Weinheim, 3:1549–1562. ISBN:3527314962
- French-Constant RH, Williamson MS, Davis TGE, Bass C (2016) Ion channels as insecticide targets. *J Neurogenet* 30:163–177. <https://doi.org/10.1080/01677063.2016.1229781>
- Foster SP, Denholm I, Rison J-L, Portillo HE, Margaritopoulos J, et al. (2012) Susceptibility of standard clones and European field populations of the green peach aphid, *Myzus persicae*, and the cotton aphid, *Aphis gossypii* (Hemiptera: Aphididae), to the novel anthranilic diamide insecticide cyantraniliprole. *Pest Manag Sci* 68:629–633. <https://doi.org/10.1002/ps.2306>
- Gnam C, Jeanguenat A, Dutton AC, Grimm C, Kloer DP, et al. (2012) Novel diamide insecticides: sulfoximines, sulfonimidamides and other new sulfonimidoyl derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 22:3800–3806. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.03.106>
- Gong W, Yan HH, Gao L, Guo YY, et al. (2014) Chlorantraniliprole resistance in the diamondback moth (Lepidoptera: Plutellidae). *J Econ Entomol* 107(2):806–814. <https://doi.org/10.1603/EC13456>
- Grant C, Jacobson R, Ilias A, Berger M, Vasakis E, et al. (2019) The evolution of multiple-insecticide resistance in UK populations of tomato leafminer, *Tuta absoluta*. *Pest Manag Sci* 75(8):2079–2085. <https://doi.org/10.1002/ps.5381>
- Gravalos C, Fernández E, Belando A, Moreno I, Ros C, et al. (2015) Cross-resistance and baseline susceptibility of Mediterranean strains of *Bemisia tabaci* to cyantraniliprole. *Pest Manag Sci* 71:1030–1036. <https://doi.org/10.1002/ps.3885>
- Guo L, Liang P, Zhou X, Gao X (2014) Novel mutations and mutation combinations of ryanodine receptor in a chlorantraniliprole resistant population of *Plutella xylostella* (L.). *Sci Rep UK* 4:6924. <https://doi.org/10.1038/srep06924>
- Hall T (2007) Ecological effects assessment of flubendiamide. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 16:7–182
- Hilder VA, Boulter D (1999) Genetic engineering of crop plants for insect resistance—a critical review. *Crop Prot* 18:177–191. [https://doi.org/10.1016/S0261-2194\(99\)00028-9](https://doi.org/10.1016/S0261-2194(99)00028-9)
- Hirooka T, Nishimatsu T, Kodama H, Reckmann U, Nauen R (2007) The biological profile of flubendiamide, a new benzenedicarboxamide insecticide. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 183–202
- Isaacs AK, Qi S, Sarpong R, Casida JE (2012) Insect ryanodine receptor: distinct but coupled insecticide binding sites for N-C(3)H(3) chlorantraniliprole, flubendiamide, and (3) H ryanodine. *Chem Res Toxicol* 25:1571–1573. <https://doi.org/10.1021/tx300326m>
- Jeschke P (2016) Propesticides and their use as agrochemicals. *Pest Manag Sci* 72:210–225. <https://doi.org/10.1002/ps.4170>
- Jeschke P (2021) Status and outlook for acaricide and insecticide discovery. *Pest Manag Sci* 77: 64–76. <https://doi.org/10.1002/ps.6084>
- Katsuta H, Nomura M, Wakita T, Daido H, Kobayashi Y, et al. (2019) Discovery of broflanilide, a novel insecticide. *J Pestic Sci* 44(2):120–128. <https://doi.org/10.1584/jpestics.D18-088>
- Lahm GP, Cordova D, Barry JD (2009) New and selective ryanodine receptor activators for insect control. *Bioorg Med Chem* 17:4127–4133. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.01.018>
- Lahm GP, Stevenson TM, Selby TP, Freudenberger JH, Cordova D et al. (2007) Rynaxypyr (™): a new insecticidal anthranilic diamide that acts as a potent and selective ryanodine receptor activator. *Bioorg Med Chem Lett* 17(22):6274–6279. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.09.012>
- Lai T, Li J, Su J (2011) Monitoring of beet armyworm *Spodoptera exigua* (Lepidoptera: Noctuidae) resistance to chlorantraniliprole in China. *Pestic Biochem Physiol* 101(3):198–205. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2011.09.006>
- Lees RS, Ambrose P, Williams J, Morgan J, Praulins G, et al. (2020) Tenebenal: a meta-diamide with potential for use as a novel mode of action insecticide for public health. *Malar J* 19:398. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03466-4>
- Lewis KA, Tzilivakis J, Warner D, Green A (2016) An international database for pesticide risk assessments and management. *Human and Ecological Risk Assessment: An Inter J* 22(4): 1050–1064. <https://doi.org/10.1080/10807039.2015.1133242>

- Lin Q, Jin F, Hu Z, Chen H, Yin F, et al. (2013) Transcriptome analysis of chlorantraniliprole resistance development in the diamondback moth *Plutella xylostella*. *PLoS One* 8:e72314. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072314>
- Liu X, Ning Y, Wang H, Wang K (2015a) Cross-resistance, mode of inheritance, synergism, and fitness effects of cyantraniliprole resistance in *Plutella xylostella*. *Entomol Exp Appl* 157:271–278. <https://doi.org/10.1111/eea.12361>
- Liu X, Wang H Y, Ning Y B, Qiao K, Wang K Y (2015b) Resistance selection and characterization of chlorantraniliprole resistance in *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae). *J Econ Entomol* 108(4):1978–1985. <https://doi.org/10.1093/jee/tov098>
- Nakao T, Banba S (2016) Broflanilide: A meta-diamide insecticide with a novel mode of action. *Bioorg Med Chem* 24(3):372–377. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.08.008>
- Nauen R (2006) Insecticide mode of action: return of the ryanodine receptor. *Pest Manage Sci* 62:690–692. <https://doi.org/10.1002/ps.1254>
- Ngufor C, Govoetchan R, Fongnikin A, Vigninou E, Syme T, et al. (2021) Efficacy of broflanilide (VECTRON T500), a new meta-diamide insecticide, for indoor residual spraying against pyrethroid-resistant malaria vectors. *Sci Rep* 11(1):7976. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86935-3>
- Pereira RM, Neto DA, Amado D, Durigan MR, Franciscatti RA, et al. (2020) Baseline susceptibility and frequency of resistance to diamide insecticides in *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae) populations in Brazil. *Crop Prot* 137:105266. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2020.105266>
- Public release summary on the evaluation of the new active Broflanilide (2019) Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. <https://apvma.gov.au/node/57021> (14.09.2021)
- Qi SZ, Casida JE (2013) Species differences in chlorantraniliprole and flubendiamide insecticide binding sites in the ryanodine receptor. *Pestic Biochem Physiol* 107(3):321–326. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2013.09.004>
- Qi SZ, Lummen P, Nauen R, Casida JE (2014) Diamide insecticide target site specificity in the *Heliothis* and *Musca* ryanodine receptors relative to toxicity. *J Agric Food Chem* 62:4077–4082. <https://doi.org/10.1021/jf501236h>
- Rabelo MM, Paula-Moraes SV, Pereira EJG, Siegfried BD (2020) Contrasting susceptibility of lepidopteran pests to diamide and pyrethroid insecticides in a region of overwintering and migratory intersection. *Pest Manage Sci* 76(12):4240–4247. <https://doi.org/10.1002/ps.5984>
- Raghavendra K, Barik TK, Sharma P, Bhatt RM, Srivastava HC, et al. (2011) Chlorfenapyr: a new insecticide with novel mode of action can control pyrethroid resistant malaria vectors. *Malar J* 10:16. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-16>
- Registration of new crop-use insecticide, BROFREYA™ SC, Japan (2017) Mitsui Chemicals. [https://jp.mitsuichemicals.com/en/release/2020/2020\\_0917.htm](https://jp.mitsuichemicals.com/en/release/2020/2020_0917.htm) (14.09.2021)
- Ribeiro LMS, Wanderley-Teixeira V, Ferreira HN, Teixeira AAC, Siqueira HAA (2014) Fitness costs associated with field-evolved resistance to chlorantraniliprole in *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae). *Bull Entomol Res* 104:88–96. <https://doi.org/10.1017/S0007485313000576>
- Salgado VL, David MD (2017) Chance and design in proinsecticide discovery. *Pest Manage Sci* 73(4):723–730. <https://doi.org/10.1002/ps.4502>
- Selby TP, Lahm GP, Stevenson TM, Hughes KA, Cordova D, et al. (2013) Discovery of cyantraniliprole, a potent and selective anthranilic diamide ryanodine receptor activator with cross-spectrum insecticidal activity. *Bioorg Med Chem Lett* 23:6341–6345. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.09.076>
- Shen N, Li Y, Leviticus K, Chang XL, Tang T, et al. (2021) Effect of broflanilide on the phytophagous mite *Tetranychus urticae* and the predatory mite *Typhlodromips swirskii*. *Pest Manage Sci* 77(6):2964–2970. <https://doi.org/10.1002/ps.6335>
- Sheppard CD, Joyce JA (1998) Increased susceptibility of pyrethroid-resistant horn flies (Diptera: Muscidae) to chlorfenapyr. *J Econ Entomol* 91(2):398–400. <https://doi.org/10.1093/jee/91.2.398>
- Snetselaar J, Rowland MW, Manunda BJ, Kisengwa EM, Small GJ, et al. (2021) Efficacy of indoor residual spraying with broflanilide (TENE BENAL), a novel meta-diamide insecticide, against pyrethroid-resistant anopheline vectors in northern Tanzania: An experimental hut trial. *PLoS One* 16(3):e0248026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248026>
- Sonoda S, Kataoka Y (2016) Genotyping for the G4946E site of ryanodine receptor gene in *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Yponomeutidae) considering gene duplication. *Appl Entomol Zool* 51:195–204. <https://doi.org/10.1007/s13355-015-0385-0>
- Sparks TC, Crossthwaite AJ, Nauen R, Banba S, Cordova D, et al. (2020). Insecticides, biologics and nematicides: Updates to IRAC's mode of action classification—a tool for resistance management. *Pestic Biochem Phys*, 167, 104587. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.104587>
- Sparks TC, Wessels FJ, Lorsbach BA, Nugent BM, Watson GB (2019). The new age of insecticide discovery—the crop protection industry and the impact of natural products. *Pestic biochem physiol*, 161, 12–22. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2019.09.002>
- Steinbach D, Gutbrod O, Lümmer P, Matthiesen S, Schorn C, et al. (2015) Geographic spread, genetics and functional characteristics of ryanodine receptor based target-site resistance to diamide insecticides in diamondback moth, *Plutella xylostella*. *Insect Biochem Mol Biol* 63:14–22. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2015.05.001>
- Sukonthabhirom S, Dumrongsak D, Jumroon S et al. (2011) Update on DBM diamide resistance from Thailand: causal factors and learnings. In: Srinivasan R, Shelton AM, Collins HL (eds). The World Vegetable Center. 202–212.
- Sun X, Wei R, Li L, Zhu B, Liang P, et al. (2021) Resistance and fitness costs in diamondback moths after selection using broflanilide, a novel meta-diamide insecticide. *Insect Sci* Apr 16. <https://doi.org/10.1111/1744-7917.12917>
- Tang T, Hu F, Wang P, Fu W, Liu X (2021) Broflanilide effectively controls *Helicoverpa armigera* and *Spodoptera exigua* exhibiting diverse susceptibilities to chlorantraniliprole and emamectin benzoate. *Pest Manage Sci* 77(3):1262–1272. <https://doi.org/10.1002/ps.6139>

- Temple JH, Pommireddy PL, Cook DR, Marçon P, Leonard BR (2009) Susceptibility of selected lepidopteran pests to рynaхуpыр®, a novel insecticide. *J Cotton Sci* 13(1):23–31
- Teng H, Yuan Y, Zhang T, Chang X, Wang D (2020) Evaluation of the sublethal effect of tetrachlorantraniliprole on *Spodoptera exigua* and its potential toxicity to two non-target organisms. *PLoS ONE* 15(11): e0242052. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242052>
- The IRAC mode of action classification online (2021) IRAC. <https://irac-online.org/modes-of-action/> (14.09.2021)
- Tohnishi M, Nakao H, Furuya T, Seo A, Kodama H, et al. (2005) Flubendiamide, a novel insecticide highly active against lepidopterous insect pests. *J Pestic Sci* 30:354–360. <https://doi.org/10.1584/jpestics.30.354>
- Trocza B, Zimmer CT, Elias J, Schorn C, Bass C, et al. (2012) Resistance to diamide insecticides in diamondback moth, *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae) is associated with a mutation in the membrane-spanning domain of the ryanodine receptor. *Insect Biochem Mol Biol* 42:873–880. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2012.09.001>
- Trocza BJ, Williams AJ, Williamson MS, Field LM, Lüemmen P, et al. (2015a) Stable expression and functional characterisation of the diamondback moth ryanodine receptor G4946E variant conferring resistance to diamide insecticides. *Sci Rep* 5:14680. <https://doi.org/10.1038/srep14680>
- Trocza BJ, Williamson MS, Field LM, Davies TGE (2017) Rapid selection for resistance to diamide insecticides in *Plutella xylostella* via specific amino acid polymorphisms in the ryanodine receptor. *Neurotoxicology* 60:224–233. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.05.012>
- Umetsu N, Shirai Y Development of novel pesticides in 21<sup>st</sup> century. *J Pestic Sci* 45(2):54–74. <https://doi.org/10.1584/jpestics.D20-201>
- Wang J, Liu Y, Gao J, Xie Z, Huang L, et al. (2013a) Molecular cloning and mRNA expression of a ryanodine receptor gene in the cotton bollworm, *Helicoverpa armigera*. *Pestic Biochem Physiol* 107(3):327–333. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2013.09.006>
- Wang N-M, Li J-J, Shang Z-Y, Yu Q-T, Xue C-B (2020) Increased responses of phenoloxidase in chlorantraniliprole resistance of *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae). *J Insect Sci* 20(2):1–6. <https://doi.org/10.1093/jisesa/ieaa066>
- Wang X, Khakame SK, Ye C, Yang Y, Wu Y (2013b) Characterisation of field-evolved resistance to chlorantraniliprole in the diamondback moth *Plutella xylostella*, from China. *Pest Manage Sci* 69(5):661–665. <https://doi.org/10.1002/ps.3422>
- Wang X, Wu S, Yang Y, Wu Y (2012) Molecular cloning, characterization and mRNA expression of a ryanodine receptor gene from diamondback moth, *Plutella xylostella*. *Pestic Biochem Physiol* 102:204–212. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2012.01.009>
- Wang X, Wu Y (2012) High levels of resistance to chlorantraniliprole evolved in field populations of *Plutella xylostella*. *J Econ Entomol* 105(3):1019–1023. <https://doi.org/10.1603/EC12059>
- Whalon ME, Mota-Sanchez D, Hollingworth RM (2016). Arthropod pesticide resistance database, <http://www.pesticideresistance.org/index.php>
- Wiles JA, Annan IB, Portillo HE, Rison JL, Dinter A, et al. (2011) Cyantraniliprole (DuPont™ Cyazypyr™) a novel, substituted anthranilic diamide insecticide for cross-spectrum control of sucking & chewing pests. Association Francaise de Protection des Plantes (AFPP); SupAgro, Montpellier, France: Les Cochenilles: ravageur principal ou secondaire. 9ème Conférence Internationale sur les Ravageurs en Agriculture. pp. 698–705. ISBN: 9782905550255
- Xing J, Zhu B, Yuan J, Yu J, Dong D et al. (2014) Insecticidal activity and field efficacy of novel insecticide cyhalodiamide against different lepidoptera pests. *Plant Diseases and Pests Cranston* 5(4):39–42.
- Yao R, Zhao D-D, Zhang S, Zhou L-Q, Wang X, et al. (2017) Monitoring and mechanisms of insecticide resistance in *Chilo suppressalis* (Lepidoptera: Crambidae), with special reference to diamides. *Pest Manag Sci* 73(6):1169–1178. <https://doi.org/10.1002/ps.4439>
- Yoshihisa O, Tomo K, Fumiyo O, Toshifumi N, Kazuyuki S, et al. (2013) Insecticidal 3-benzamido-N-phenylbenzamidines specifically bind with high affinity to a novel allosteric site in housefly GABA receptors. *Pestic Biochem Physiol* 107(3):285–292. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2013.09.005>
- Yuan JZ, Huang JB, Gao JF (2015) Effect of chlorfenapyr on cypermethrin-resistant *Culex pipiens pallens* Coq mosquitoes. *Acta Tropica* 143:13–17. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.12.002>
- Zahn LK, Cox DL, Gerry AC (2019) Mortality rate of house flies (Diptera: Muscidae) exposed to insecticidal granular fly baits containing indoxacarb, dinotefuran, or cyantraniliprole. *J Econ Entomol* 112(5):2474–2481. <https://doi.org/10.1093/jee/toz170>
- Zalucki MP, Shabbir A, Silva R, Adamson D, Shu-Sheng L, et al. (2012) Estimating the economic cost of one of the world's major insect pests, *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae): just how long is a piece of string? *J Econ Entomol* 105(4):1115–1129. <https://doi.org/10.1603/EC12107>
- Zhao X, Salgado VL, Yeh JZ, Narahashi T (2003) Differential actions of fipronil and dieldrin insecticides on GABA-gated chloride channels in cockroach neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 306:914–924. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051839>
- Zuo Y-Y, Ma H-H, Lu W-J, Wang X-L, Wu S-W, et al. (2020) Identification of the ryanodine receptor mutation I4743M and its contribution to diamide insecticide resistance in *Spodoptera exigua* (Lepidoptera: Noctuidae). *Insect Sci* 27:791–800. <https://doi.org/10.1111/1744-7917.12695>

#### Translation of Russian References

- Flubendiamide (2017) Pesticidy.ru. [https://www.pesticidy.ru/active\\_substance/flubendiamid](https://www.pesticidy.ru/active_substance/flubendiamid) (14.09.2021)
- Gallyamova OV (2014) Chlorantraniliprole. Pesticidy.ru. [https://www.pesticidy.ru/active\\_substance/chlorantraniliprole](https://www.pesticidy.ru/active_substance/chlorantraniliprole) (14.09.2021)
- Handbook of pesticides and agrochemicals (2021) Agroindustrial portal «Agro XXI». <https://www.agroxxi.ru/goshandbook> (14.09.2021)

## MODERN GROUPS OF INSECTICIDES: DIAMIDES AND META-DIAMIDES

T.A. Davlianidze\*, O.Yu. Eremina

*Scientific Research Institute of Disinfectology, Moscow, Russia*

*\*corresponding author, e-mail: tdavlik@bk.ru*

The review summarizes and analyzes the data on the practical efficacy, mechanisms of action and insect resistance to insecticides belonging to the groups of diamides and meta-diamides. The prospects of their application in Russia in agriculture and medical disinsection are considered. Insects resistant to organophosphorous compounds, carbamates and pyrethroids remain susceptible to diamides and meta-diamides. Broflanilide is described in detail as a pro-insecticide which is transformed into desmethylbroflanilide within arthropods' organism and acquire physicochemical properties which provide improved lipophilicity, water solubility and stability. As a result, systemic activity is modulated, action against harmful insects is slowed down and selectivity of the insecticide is increased. In several countries of the world where diamides are widely used to control agricultural pests, high resistance of several species of noctuids, diamondback moth, pyralid moths, tomato leafminer, etc. has been established. The key factors that determined the resistance to diamide in Thailand are the lack of insecticide rotation, minimal crop rotation, insufficient insecticide dosing, and irrigation. It is necessary to introduce diamides and meta-diamides into the insecticide rotation schemes in order to control the insects resistant to traditionally applied compounds.

**Keywords:** diamides, meta-diamides, flubendiamide, chloranthraniliprole, cyantraniliprole, broflanilide, resistance, mode of action

*Submitted: 23.06.2021*

*Accepted: 07.09.2021*